

THESIS

MÜNICH

1966

**Klinisch-neurophysiologische
Untersuchungen
über die medikamentöse Beeinflussung
der Spastizität**

MARIA CLAUSEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Klinisch-neurophysiologische Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Spastizität.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Clausen
aus
Flensburg

München 1966

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Struppler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	1
II Spastizität	3
1.) Die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Regulation des Muskeltonus.	3
2.) Ursachen der Spastizität.	6
3.) Die Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung der Spastizität.	10
III Eigene Untersuchungen	12
1.) Methodik	12
2.) Ergebnisse	13
Ciba 28882-Ba.	13
Ciba 34647-Ba. ("Gaba")	19
Heyden 218, Heyden 316	22
Kö 339, Boehringer	33
Valium	35
3.) Diskussion	37
IV Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	41

I. EINLEITUNG

Unter dem spastischen Syndrom versteht man eine Vermehrung des reflektorischen Muskeltonus (federnde Tonussteigerung), eine Steigerung der Eigenreflexerregbarkeit bis zum Auftreten von Klonismen und eine pathologische Beugereflexausbreitung im Sinne von Reflexsynergien.

Es gibt wohl kaum ein Krankheitsbild, das vom Patienten sowie auch vom Pflegepersonal mehr Geduld erfordert. Zu der an sich schon herabgesetzten Willkürmotorik kommen noch erschwerend die starken, oft sehr schmerzhaften Muskelverspannungen. Deshalb sollte man jede therapeutische Möglichkeit aufgreifen, die eine Dämpfung der Spastik bringt.

Nachdem Berger 1946 beobachtete, daß noch großen intravenösen Dosen von Myanesin für kurze Zeit eine Entspannung der willkürlichen Muskulatur erzielt werden konnte, begann man intensiv nach anderen Substanzen mit größerer klinischer Anwendungsmöglichkeit zu suchen. Dennoch stehen bis heute kaum Präparate zur Verfügung, die eine Spastizität ausreichend zu bessern vermögen. Sie erfüllen alle nicht die Anforderungen, die an ein ideales Muskelrelaxans gestellt werden, nämlich bei oraler Verabreichung den Muskeltonus für längere Zeit zu vermindern, ohne aber die Muskelkraft zu beeinflussen und störende Nebenreaktionen hervorzurufen.

Das Tierexperiment bietet uns besondere Möglichkeiten, die Wirkung von Medikamenten zu untersuchen. Hier ist es durch Direktableitungen an einzelnen Nervenfasern möglich, die Aktivität von α - und γ -Motoneuronen sowie die der Muskelspindeln getrennt zu untersuchen und so bei experimentell erzeugter Spastik den besten Angriffspunkt für die Therapie der Spastik zu ermitteln. Jedoch können wir nicht einfach die Ergebnisse des Tierexperiments auf den Menschen

übertragen, da wir die experimentell erzeugte Spastik beim Tier nicht der menschlichen gleichsetzen können. Die endgültige Klärung der therapeutischen Brauchbarkeit einer Substanz bleibt also der Erprobung am Menschen vorbehalten. Um eine gezielte Therapie durchführen zu können, ist Voraussetzung, die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Regulation des Muskeltonus zu kennen und sich vor Augen zu halten, welche Mechanismen beim Spastiker gestört sind.

II. SPASTIZITÄT

1.) DIE ANATOMISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN GRUNDLAGEN DER REGULATION DES MUSKELTONUS

Leksell (1945), Kuffler, Hunt und Quilliam (1951) und Granit (1955) haben auf die Bedeutung der peripheren Muskelrezeptoren für die Erregbarkeit der Rückenmarkssynapsen aufmerksam gemacht. Die Muskelspindeln, die Dehnungsrezeptoren des Muskels, liegen parallel zu den extrafusalen Fasern und werden also durch eine Kontraktion oder passive Dehnung des Muskels erregt. Sie senden Impulse über ihre afferenten Fasern zu den Motoneuronen desselben Muskels, der sich dann entsprechend verkürzt. (Eigen- oder proprioceptiver Reflex nach P. Hoffmann (1919)). Dadurch wird der Dehnung entgegen gewirkt und der Muskel auf einer konstanten Länge gehalten. Während die extrafusalen Muskelfasern durch die dicken α -Fasern versorgt werden, werden die Muskelspindeln von den dünnen γ -Fasern motorisch innerviert, ihre Erregbarkeit kann empfindlicher gestellt werden. Die γ -Innervation bewirkt eine Kontraktion der distalen Anteile der intrafusalen Muskelfasern und damit wiederum Erregung der sensorischen Endigungen. Bei gleicher Dehnung wird sich der Muskel jetzt infolge der vermehrten Afferenz stärker kontrahieren. (Kontraktionssteigerung über die indirekte, periphere Schleife: "external loop").

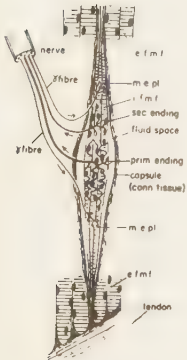
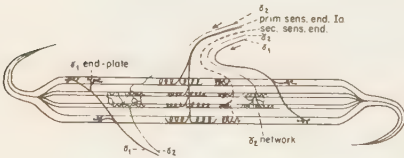


Abb. 1: Sehr vereinfachte Darstellung einer Muskelspindel (nach Brodal).

Abkürzungen: e.f.m.f., extrafusale Muskelfasern; i.f.m.f., intrafusale Muskelfasern; m.e.pl., motorische Endplatten.

Seit den Arbeiten von Boyd (1960) wissen wir, daß die Muskelspindeln zwei Arten von intrafusalen Fasern enthalten, die sich in ihrer Länge unterscheiden. Die langen Fasern, bei denen die Kerne im Zentrum dicht gepackt liegen, bezeichnete er als "nuclear bag" Fasern, die kurzen als "nuclear chain" Fasern, weil die Kerne hier in einer Reihe angeordnet sind. Er fand auch, daß zwei Typen von γ -Fasern existieren: Die γ_1 - und γ_2 -Fasern (Boyd (1961)). Die dickeren γ_1 -Fasern endigen mit Muskelendplatten an den distalen Teilen der "nuclear bag" Fasern, die dünneren γ_2 -Fasern verzweigen sich stark und bilden ein Netz aus feinen Axonen (Boyd's γ_2 -network). Die γ_2 -Endigungen liegen zentraler und werden nur an den "nuclear chain" Fasern gefunden. Es werden aber nicht alle Spindeln von beiden Fasertypen versorgt. In den zusammengesetzten Spindeln werden die beiden intrafusalen Fasertypen von einer gemeinsamen primären annulospiralen sensorischen Endigung versorgt, während man die sekundären blütendoldenartigen Endigungen, die distaler gelegen sind, nur an den "nuclear chain" Fasern findet.

Abb. 2: Darstellung einer zusammengesetzten Muskelspindel, die die Innervation der beiden intrafusalen Muskelfasern zeigt. (Modifiziert nach Boyd (1961)).



Die Muskelspindeln sind nicht nur empfindlich auf Dehnung, sondern auch auf die Geschwindigkeit der Dehnung. Der histologische Unterschied der beiden Rezeptorregionen der primären annulospiralen Endigung läßt (Jansen und Matthews 1962 a, b) vermuten, daß die dynamische Antwort der Muskelspindeln, die Antwort auf die Geschwindigkeit der Dehnung, von den Rezeptoren der "nuclear bag" Fasern herrührt, während die "nuclear chain" Rezeptoren der primären Endigung als empfindlich auf statische Dehnung angesehen werden

können. Jansen und Matthews (1962 a) fanden, daß sich bei vermehrter Spindelaktivität die dynamische und statische Antwort nicht gleichermaßen ändert und vermuteten deshalb eine getrennte zentrale Beeinflussung dieser beiden Rezeptoren, was über die γ_1 und γ_2 -Fasern möglich wäre.

Der Dehnungsreflex kann von einer Reihe suprasegmentaler, zentraler Strukturen beeinflusst werden. Neben der Pyramidenbahn, deren Fasern meistens an den Zwischenneuronen, zum Teil aber auch an den Motoneuronen selbst enden, spielen die reticulospinalen Fasern eine bedeutende Rolle, sie wirken sowohl aktivierend als auch hemmend. Granit und Kaada (1952) fanden, daß die Pyramidenbahn und die reticulospinalen Fasern die Muskelspindelaktivität antreiben. Weiterhin wird der Dehnungsreflex vom nucleus ruber und den Vestibulariskernen beeinflusst (Pompeiano und Brodal 1957 a, b), die vestibulospinalen Fasern wirken vorwiegend bahnend (Brodal, Pompeiano und Walberg 1962). Die wichtigsten afferenten Fasern zu den Vestibulariskernen kommen vom Kleinhirn, welches den Dehnungsreflex und den Muskeltonus beeinflusst. Nach Granit (1955) hat der Vorderlappen des Kleinhirns die Aufgabe, den Zustrom von α - und γ -Impulsen zum Muskel zu kontrollieren (' α - γ -linkage'). Hunt (1951) fand, daß die Aktivierung der γ -Neurone der der großen α -Neurone, die die extrafusalen Fasern versorgen, vorausgeht. Man vermutete deshalb, daß die meisten Bewegungen durch Aktivierung der γ -Neurone in Gang gebracht werden, welche dann die α -Motoneurone über die Ia afferenten Fasern aktivieren (Eldred, Granit, Merton 1953).

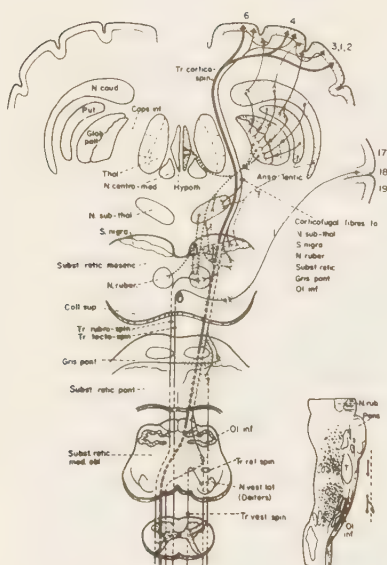


Abb. 3: Darstellung einiger absteigender Fasersysteme im Gehirn, die das Rückenmark beeinflussen können (nach Torvik und Brodal 1957).

2.) URSACHEN DER SPASTIZITÄT

Viele Untersuchungen haben die Bedeutung der afferenten Impulse der Spindeln für die Aufrechterhaltung der Erregbarkeit der α -Motoneurone nachgewiesen. So wird zum Beispiel eine Decerebrierungsstarre aufgehoben, wenn man die Hinterwurzeln durchschneidet (Sherrington 1898) oder wenn die Spindelaktivität gehemmt wird (Henatsch, Ingvar 1956). Die Starre scheint also auf einer vermehrten Aktivität der γ -Neurone zu beruhen. Im Gegensatz dazu wird die anämische Decerebrierungsstarre (Pollock, Davis 1931), bei der auch der Vorderlappen des Kleinhirns ausfällt, durch Durchtrennung der Hinterwurzeln nicht beseitigt, die Erregbarkeitssteigerung betrifft hier also die α -Motoneurone direkt. Auf Grund dieser beiden experimentell erzeugten Starren führte Granit (1955) die Begriffe α -Spastik und γ -Spastik ein, wo-

durch die Hauptwege, die zu dieser Übererregbarkeit führen, hervorgehoben werden. Man vermutet, daß beim Menschen in den meisten Fällen wohl eine Kombination dieser beiden Spastikarten vorliegt, die Entfesselung des γ -Systems aber eine der Hauptursachen ist.

Es besteht noch keine allgemeine Übereinstimmung darüber, welche Teile des zentralen Nervensystems für diese "Entfesselung" des γ -Systems verantwortlich sind. Häufig ist betont worden, daß der nucleus ruber, die Vestibulariskerne und die Reticularis des Hirnstamms eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Spastik spielen (Magoun, Rhines 1947).

Die Entfesselung des γ -Systems mit gesteigerter Aktivität in der Spindelschleife mag wohl sekundär die synaptische Überleitung im Reflexbogen verändern. Granit (1956) hat die mögliche Bedeutung der "posttetanischen Potenzierung" (PTP) für die Entstehung der gesteigerten Dehnungsreflexe hervorgehoben. Lloyd (1949) wies nach, daß die Vorderhornzelle durch tetanische Reizung ihrer afferenten, präsynaptischen Faser in einen minutenlang anhaltenden Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt werden kann. Aber auch die natürliche Dehnung eines Muskels kann in der Vorderhornzelle einen Zustand von PTP hervorrufen (Granit 1956). Die Motoneurone werden verschieden stark durch die PTP beeinflusst. Granit, Henatsch und Steg (1956) fanden, daß sich bei einigen die Antwort nach tetanischer Reizung nicht änderte, sie nannten diese "phasische Motoneurone", andere zeigten eine langanhaltende Erregbarkeitssteigerung, sie wurden "tonische Motoneurone" genannt. Die Entladungsfrequenz der tonischen Motoneurone ist niedrig, dem Aktionspotential folgt eine langdauernde Hyperpolarisation (Eccles, Lundberg 1957 a). Tonische Motoneurone innervieren die Muskeln, die bei aufrechter Haltung der Schwerkraft entgegenwirken, also die Muskeln, die immer am stärksten von der Spastik betroffen sind. Die tonischen Motoneurone erhalten Spindelafferenzen von einem ausgedehnteren peripheren Feld als die phasischen. Sie scheinen deshalb eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Spastik zu spielen.

Nach partieller Denervierung hat man oft eine Übererregbarkeit des postsynaptischen Elements gefunden. Cannon (1939) hat dieses einer Überempfindlichkeit auf die freiwerdende Überträgersubstanz von den erhaltenen präsynaptischen Endigungen zugeschrieben. McCouch und Mitarbeiter (1958) konnten bei artefiziell erzeugter Spastik nachweisen, daß durch den Ausfall absteigender Fasersysteme ein Anreiz zur Sproßung verbliebener afferenter Nervenfasern entsteht. Wenn diese Sproßungen mit den freigewordenen synaptischen Endknöpfen der Vorderhornzellen in funktionellen Kontakt treten, kommt es zu der spastischen Reflexübererregbarkeit auf periphere Reize hin.

Ein charakteristischer Befund der Spastik ist, daß der spastische Muskel desto mehr Widerstand einer Dehnung entgegensetzt, je schneller er gedehnt wird (elektromyographisch nachgewiesen von Rushworth 1960). In Fällen von leichter Spastik erhält man durch langsame Dehnung keine reflektorische Kontraktion des Muskels. Einige Spastiker zeigen keine oder nur geringe Antworten des Muskels auf statische Dehnung. Die getrennte zentrale Beeinflussung der dynamischen und statischen Empfindlichkeit könnte eine Erklärung dafür sein (Jansen und Matthews 1962 a), daß die beiden γ -Systeme verschiedenen stark "entfesselt" sein können. Bei schwachen statischen Dehnungsreflexen betrifft also die Erregbarkeitssteigerung nur das "nuclear bag" Fasersystem durch die γ_{bag} Fasern (Boyd 1961). Nach Jansen (1962) kann man vielleicht schließen, daß die Spastik überhaupt charakterisiert wird durch eine stärkere "Entfesselung" des "nuclear bag" Fasersystems mit nur mäßiger Steigerung der Aktivität im "nuclear chain" Fasersystem.

Mit zunehmender Dehnung des spastischen Muskels wächst der Widerstand bis zu einem Punkt, wo die gesamte Aktivität infolge maximaler Spannungsentwicklung plötzlich zusammenbricht (Taschenmesserphänomen). Jetzt gewinnen nämlich die hemmenden Impulse aus den Spannungsrezeptoren, den Golgi-Sehnenrezeptoren, die Überhand (autogene Hemmung nach Granit). Man kann also die Spastik

"wegdrücken". Diese Hemmung ist als Schutzreflex zur Verhinderung einer Muskelüberdehnung angesehen worden (Granit 1955).

Ein weiteres Charakteristikum der Spastik ist die gesteigerte Fremdreflexerregbarkeit, das Auftreten von Beugesynergien bei Hautreizen des distalen Beines; man nimmt an, daß die alten Rückenmarksautomatien wieder zum Durchbruch kommen. Der Fremdreflex ist ja im Gegensatz zum Eigenreflex summationsfähig (P. Hoffmann 1934). Hagbarth (1952) fand, daß die Hautrezeptoren über irgendeinem Muskel die Motoneurone dieses Muskels, und zwar die α - und γ -Neurone, bahnen und die des Antagonisten hemmen. Die γ -Neurone antworten nur etwas früher (Hunt 1951). So ist jedes Hautgebiet des Körpers mit den zugehörigen Muskeln innervatorisch gekoppelt (Kugelberg, Hagbarth 1958). Ein Reiz der Fußsohle bei Gesunden ruft Plantarflexion der Großzehe, Beugung und Adduktion der anderen Zehen, Dorsalflexion des Fußes, Beugung des Knies und der Hüfte hervor, das heißt der Fuß wird vor dem angreifenden Reiz weggezogen. Reize des Großzehenballens bewirken Dorsalflexion der Großzehe. Bei Spastikern tritt diese Dorsalflexion nun auch schon bei Hautreizen der lateralen Fußfläche auf, positiver Babinski. Der Unterschied zum normalen liegt also nur in der Größe des rezeptiven Feldes (Kugelberg 1960). Auch bei Gesunden kann man manchmal durch schwache elektrische Reize der Fußsohle einen positiven Babinski hervorrufen, dieses atypische Reflexmuster wird aber nach wiederholten Reizen korrigiert (Grimby 1963). Die Fähigkeit des Gesunden, auf einen Hautreiz mit der zugehörigen Abwehrreaktion zu antworten, fehlt also beim Spastiker. Grimby nimmt an, daß die Bahnen, die die spinalen Zentren für den normalen Plantarreflex von zentral her kontrollieren, zerstört sind, die Adaptation der Schwelle des Reflexes an die biologische Funktion ist aufgehoben. Die Empfindlichkeit des Reflexes ist sehr groß; beim Gesunden wird der Beugereflex an-

scheinend über absteigende Bahnen stark gehemmt (Kugelberg 1960).

Beugereflexsynergien können aber auch durch vegetative Afferenzen ausgelöst werden, wie zum Beispiel bei gefüllter Harnblase und Darm (Foerster 1921). Daneben wird der Erregungszustand der Vorderhornzelle durch Afferenzen aus der Haut, den Rezeptoren der Gelenke und des Bandapparates modifiziert (Andrew und Dodt 1953, Skoglund 1953, Cohen 1956). Die bahnenden Einflüsse aus der Peripherie scheinen also eine bedeutende Rolle bei der Entstehung einer Spastizität zu spielen (Bodechtel 1956, Struppler 1957).

3.) DIE MÖGLICHKEITEN DER MEDIKAMENTÖSEN BEEINFLUSSUNG DER SPASTIZITÄT

Eine Therapie der Spastik müßte also zentral angreifen, das heißt die vermehrten supraspinalen Antriebe müßten gedämpft werden, oder intraspinal, wodurch auch die peripheren Einflüsse, die zu einer Übererregung führen, unterdrückt würden. Früher wurde die Spastik vielfach durch intramuskuläre Injektionen von Curare behandelt (West 1932, Burmann 1939, Bennett 1941), das seinen Angriffspunkt bekanntlich an der motorischen Endplatte hat. Hierdurch wird aber nur die Spastizität in eine schlaaffe Lähmung umgewandelt, und außerdem bringen zu hohe Dosen die Gefahr der Atemlähmung mit sich.

Durch Procaininfiltration des Nerven eines spastischen Muskels kann man die dünnen γ -Fasern isoliert ausschalten und dadurch die Spastik beseitigen (Rushworth 1960). Bei geringen Konzentrationen bleiben die dicken α -Fasern und damit die willkürliche Kraft unbeeinflusst. Nur ist eine Dauerbehandlung mit Procaininfiltrationen des Nerven natürlich praktisch nicht durchführbar. Auf der gleichen Wirkung, nämlich der selektiven γ -Blockade, beruht der gute Erfolg

durch intrathekale Phenolinjektionen, (Rushworth 1960) da dünne Nervenfasern empfindlicher auf Phenol sind.

Die meisten heute in der Behandlung der Spastizität verwendeten muskeler-schlaffenden Mittel gehören zu der Gruppe der zentralen Relaxantien, die man wegen ihrer Wirkung auf polysynaptische Bahnen auch Interneuronen-Hemmer nennt. Die spasmolytische Wirkung des Mephenesins, Myanesins und Tolserols beruht auf einer Blockierung der Schaltneurone im Rückenmark (Berger 1947), Myanesin unterdrückt aber auch die supraspinalen Erregungszuströme zu den Motoneuronen, insbesondere den γ -Neuronen. (Granit 1955). Nach Hennatsch (1956) hemmt Chlorpromazin im Tierversuch die Form der Spastizität, die auf vermehrten γ -Antrieben beruht, es soll in der Reticularis des Hirnstamms angreifen, während das Lisidonil (Ciba 13'155) vorwiegend auf den Schaltzellenapparat wirkt (Struppler 1960). Eine Dämpfung der Spastik kann man auch durch die meisten Transquillantien erreichen, wie zum Beispiel durch Trancopal (Gruenberg 1960) und Librium (Lund und Langkilde 1960).

In dieser Arbeit soll die Wirkung verschiedener Spasmolytika verglichen und so der günstigste Angriffspunkt für die Therapie der Spastik ermittelt werden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

Die Wirkung der Medikamente wurde an Spastikern verschiedenster Genese untersucht. In der Mehrzahl der Fälle bestand eine Tetraspastik auf Grund einer Multiplen Sklerose, weiterhin lagen vor: Fälle von Paraspastik nach Querschnittslähmung, Hemispastik verschiedenster Ursachen und je ein Fall von spastischer Spinalparalyse und Myatrophischer Lateralsklerose. Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, an einem Patienten Untersuchungen mit verschiedenen Medikamenten durchzuführen. Die Wirkung wurde untersucht nach subjektiven Angaben in bezug auf Motorik und Nebenerscheinungen, und durch klinische Prüfung des Muskeltonus, der groben Kraft, der statischen Innervation, der Eigen- und Fremdreﬂexe. Das Verhalten der Fremdreﬂexe bzw. der pathologischen Beugereﬂexe, vor und nach der Medikation wurde elektromyographisch am liegenden Patienten unter konstanten Versuchsbedingungen registriert. Ausgelöst wurden die Beugereﬂexe durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand. Es wurde das Dreieck-Rechteckreizgerät Nr. 618 nach Tönnies angewandt. Jede Minute wurde eine Reizserie ausgelöst: Dauer 1 sek., Frequenz 20/sek. Die Impulsbreite der einzelnen Rechteckreize betrug 0,5 msek., die Stromstärke 5 Volt. Als Reizelektrode wurde eine einfache Hautelektrode benutzt. Die Aktivität wurde mit pseudounipolaren Hautelektroden aus dem musc. tibialis ant. und dem musc. quadriceps femoris abgeleitet. Als Registriergerät wurde der Polygraph nach Schwarzer benutzt. Die Fläche des Mittelwertes wurde planimetrisch ausgemessen, wodurch eine graphische Darstellung der Aktivitätsänderung möglich war. Vor der Medikation wurden 15 Beugereﬂexe abgeleitet, nach einer intravenösen Injektion des Spasmolytikums wurde das Verhalten der Beugereﬂexe eine halbe Stunde lang kontrolliert, nach Tabletten-gabe eine Stunde, so daß die Gesamtversuchszeit 1 1/2 Stunden nicht überschritt.

2. Ergebnisse

Ciba 28882 - Ba

2-(2'-Phenylacetyl-hydrazino)-4,6-bis-diäthylamino-1,3,5,-triazin.

Es ist eine Substanz mit spezifischer Wirkung auf das γ -Fasersystem. Im Tierversuch zeigte es eine starke, lang anhaltende Hemmung der polysynaptischen Reflexe, die monosynaptischen Reflexe wurden kaum beeinflusst. Außerdem fand man, daß der efferente und afferente Schenkel der Muskelspindelschleife gehemmt wird, das heißt eine Enthirnungsstarre zum Verschwinden gebracht werden konnte.

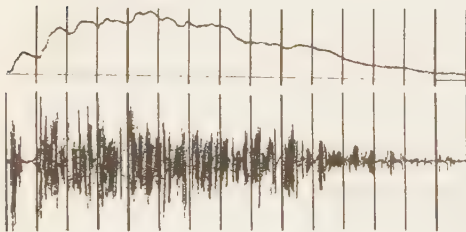
Präparat Ciba 28882-Ba wurde an 13 Patienten untersucht. 5 Minuten nach einer intravenösen Injektion von 0,5 mg der Substanz zeigte sich klinisch eine starke Hemmung der Beugereflexsynergien, sie verschwanden manchmal sogar völlig. Dieser Befund konnte elektromyographisch bestätigt werden, es trat eine deutliche Abnahme der pathologischen Beugereflexausbreitung ein. Die Entladungen waren in ihrer Amplitude, ihrer Anzahl und ihrer Dauer verringert. Nur in 2 Fällen konnte keine Veränderung festgestellt werden. Der Eigenreflex wurde nicht beeinflusst. Die Klonusbereitschaft hingegen war stark verringert, der Klonus kam schnell zum Erlöschen. Der Muskeltonus war, außer in 3 Fällen, deutlich vermindert. Subjektiv gaben die Patienten an, daß die Muskelverspannung nachgelassen habe, und die Beweglichkeit dadurch besser geworden sei.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderungen im objektiven Befund
44 j. Patientin A. E.	Während der Injektion	Klonusbereitschaft stark ver-
Multiple Sklerose	Schwindelgefühl.	mindert. Spastische Tonusver-
Tetraspastik	Fühlt sich sehr ent-	mehrung herabgesetzt. Abnahme
Spastik +++	spannt. Arme und Bei-	der Beugesynergien. Nach 10
Beugesynergien +++	ne viel beweglicher.	Minuten wieder Rückkehr zur
Eigenreflexe +++	Stehen leichter. Nach	Ausgangslage vor Injektion.
Klonusbereitschaft +++	10 Min. aber wieder	
	so verkrampft wie vor-	
	her.	

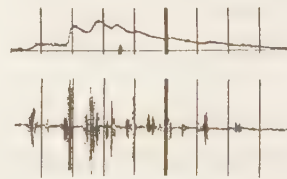
Spastizität	subjektive Angaben	Änderungen im objektiven Befund
31 j. Patient N. J. Multiple Sklerose Tetraspastik Spastik der Beine +++ Beugesynergien +++ Eigenreflexe +++ Kloni +++	Hände beweglicher. Beine fühlen sich lockerer an. Gehen leichter.	Spastische Hypertonie verringert. Starke Abnahme der Klonusbe- reitschaft und der Beugesyner- gie. Eigenreflexe gering ver- mindert.
58 j. Patient G. F. Halsmarknekrose nach Röntgenbestrahlung wegen Kehlkopfkarzinom. Tetra- spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Die Arme fühlen sich leichter an, die Be- weglichkeit ist et- was verbessert.	Starke Abnahme der Beugesyner- gien. Tonus vermindert, Eigen- reflexerregbarkeit etwas gerin- ger.
43 j. Patient L. E. Querschnittslähmung nach einem Unfall. Paraspastik +++	Nach 5 Minuten füh- len sich die Beine leichter an und sind beweglicher.	Abnahme der spastischen Tonus- steigerung. Beugesynergien et- was vermindert, nach 15. Min. aber wieder Rückkehr zur Aus- gangslage.
36 j. Patientin H. H. Multiple Sklerose. Tetraspastik + Eigenreflexe +++ Beugesynergien + Spontanbabinski	Schwindel, Brechreiz. Fühlt sich nicht mehr so verkrampft.	Tonus vermindert. Deutliche Abnahme der Beugesynergien.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderungen im objektiven Befund
59 j. Patient K. P. Tumor im linken Temporallappen, Hemiparese re. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Schwindelgefühl (starker Blutdruckabfall, RR 80/60)	Tonus stark vermindert. Starke Abnahme der Beugesynergien. Nach 15 Min. wieder wie vor der Injektion.
37 j. Patientin M. A. Multiple Sklerose Tetraspastik ++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Bessere Beweglichkeit. Gehen erleichtert.	Tonus etwas vermindert, Beugesynergien abgenommen. Wirkungsdauer: 10 Minuten
43 j. Patient B. J. Multiple Sklerose, Paraspastik, Spastik + Beugesynergien ++ Eigenreflexe +++ Kloni +++	Beine fühlen sich lockerer an. Gehen leichter.	Spastischer Hypertonus etwas vermindert. Starke Abnahme der Beugesynergien.
42 j. Patientin S. H. Hirntumor re. parietal, Hemiparese li. Spastik + Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Beweglichkeit des Armes und Beines besser. Stehen und Gehen leichter.	Beugesynergien vermindert. Tonus geringer.
49 j. Patient W. G. Verschluß der carotid. int., Hemiparese li. Spastik + Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Keine Angaben.	Keine Veränderung.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
40 j. Patientin H. B. Multiple Sklerose Tetraspastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +++	Hände und Füße lok- kerer. Bessere Be- weglichkeit. Gehen leichter.	Verschwinden der spinalen Automatismen.
61 j. Patientin K. F. Multiple Sklerose Spastik ++ Eigenreflexe + Beugesynergien +	Gehen leichter.	Keine Veränderung.
59 j. Patient J. J. Multiple Sklerose Tetraspastik ++ Eigenreflexe ++ Beugesynergien ++	Keine Angaben.	Spastische Tonusvermehrung geringer.



a



b

Abb. 4: 59 j. Patient, Hemispastik, Tumor im linken Temporallappen. Beuge-
reflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung
der elektrischen Aktivität im m. tibialis anterior, oben Mittelwert. a ohne
Medikation, b kurz nach der intravenösen Injektion von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.

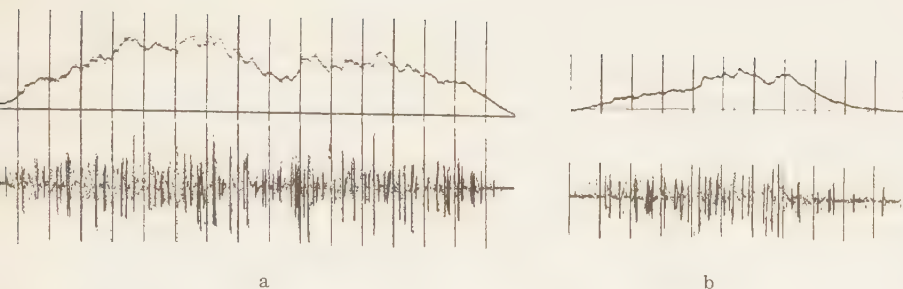
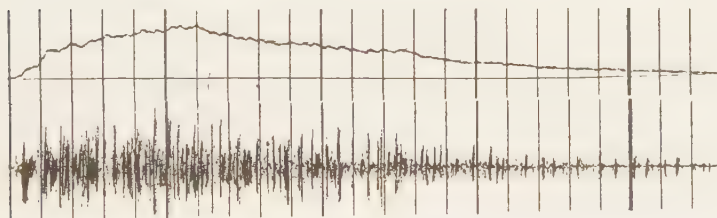
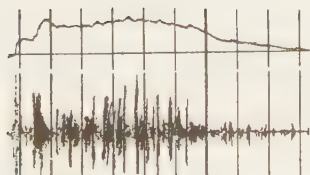


Abb. 5: 43 j. Patient, Paraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris, oben Mittelwert. a ohne Medikation, b kurz nach der intravenösen Injektion von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.



a



b

Abb. 6: 36 j. Patientin, Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant., oben Mittelwert. a - ohne Medikation, b kurz nach der iv. Injektion von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.

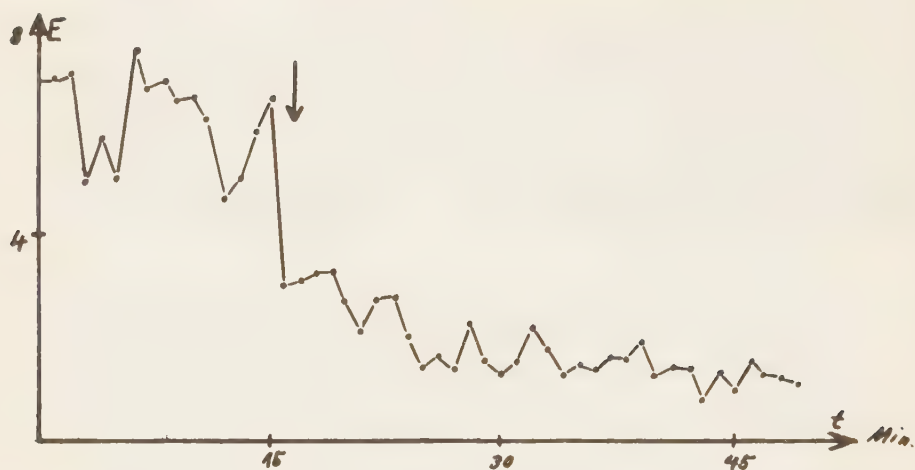


Abb. 7: 31 j. Patient, Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei ∇ intravenöse Injektion von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.

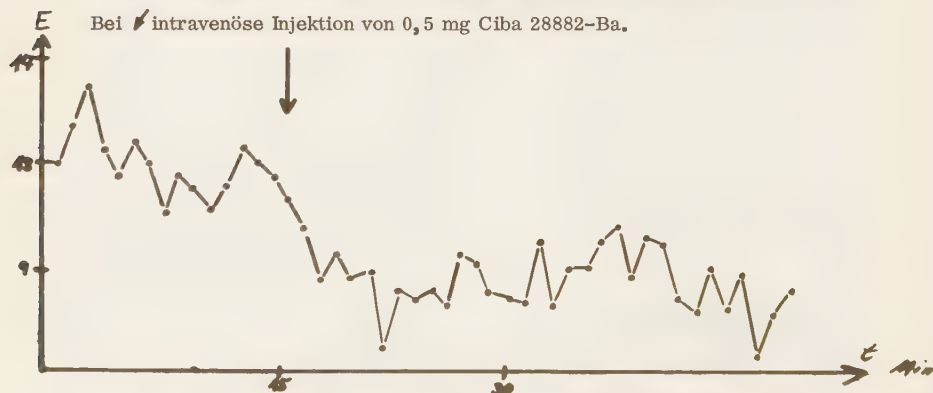


Abb. 8: 36 j. Patientin, Tetraspastik, Multiple Sklerose, Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lat. Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps fem. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei ∇ iv. Inj. von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.

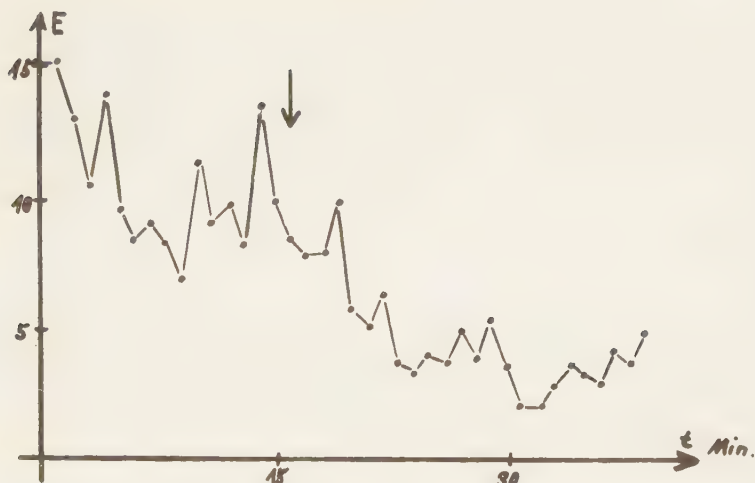


Abb. 9: 43 j. Patient, Paraspastik, Querschnittslähmung nach einem Unfall. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsreihe: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei $\swarrow$ iv. Inj. von 0,5 mg Ciba 28882-Ba.

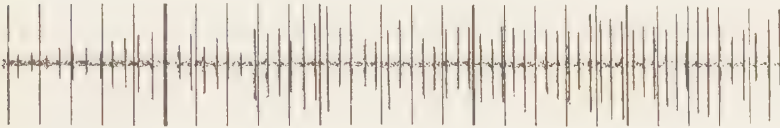
Ciba 34647-Ba ("Gaba")

Es kann als eine Derivat einer Aminobuttersäure angesehen werden. Im Tierversuch wirkte es stark muskelerschlaffend und antikonvulsiv, z. T. auch hypnotisch. Die polysynaptische Reflexübertragung wurde gehemmt, und zwar in gleichem Ausmaß bei decerebrierten, spinalisierten und narkotisierten Tieren, woraus man auf das Rückenmark als Angriffsort geschlossen hat. Die monosynaptischen Reflexe wurden ebenso stark gehemmt. Die posttetanische Potenzierung des monosynaptischen Reflexes wurde reduziert.

Das Präparat wurde in einer Dosierung von 20, 30 oder 50 mg (intravenös) bei 6 Patienten untersucht. Elektromyographisch zeigte sich nur in einem Fall eine Verminderung der Beugesynergien. Die Klonusdauer war stark verringert, und auch der Muskeltonus hatte abgenommen.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
23 j. Patient L. H. Spastische Spinalparalyse. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Kloni +++ Beugesynergien +++	Schwindelgefühl.	Klonusdauer stark verringert. Sonst keine Veränderung.
60 j. Patient H. K. Multiple Sklerose Spastik + Eigenreflexe +++ Beugesynergien ++	Schwitzt stark. Gefühl der Lockerung. Gehen leichter.	Tonus etwas vermindert.
24 j. Patient R. J. Hemiparese nach Unfall. Spastik + Kloni + Eigenreflexe +++	Hitzegefühl, Übelkeit. Gehen leichter.	Keine Veränderung.
44 j. Patientin A. E. Multiple Sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Kloni +++ Beugesynergien +++	Fühlt sich völlig entspannt. Später Gefühl des Muskelkaters.	Beugesynergien unverändert. Klonusdauer verringert. Tonus abgenommen.
40 j. Patientin H. B. Multiple Sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Kloni + Beugesynergien +	Zuerst etwas benommen. Gefühl der Lockerung. Gehen leichter.	Klonusdauer verringert. Tonus vermindert. Beugesynergien vermehrt.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
48 j. Patient K. R. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe ++ Beugesynergien +	Beweglichkeit sehr viel besser.	Beugesynergien vermindert.

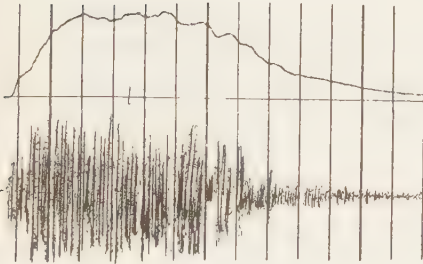


a

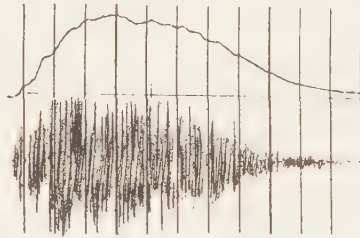


b

Abb. 10: 23 j. Patient. Spastische Spinalparalyse. Fußklonus durch starke passive Dorsalflexion des Fußes ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. gastrocnemius. a ohne Medikation, b kurz nach der iv. Inj. von 50 mg Ciba 34647-Ba.



a



b

Abb. 11: 40 j. Patientin. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Oben Mittelwert. a ohne Medikation, b kurz nach der iv. Inj. von 30 mg Ciba 34647-Ba.



Abb. 12: 44 j. Patientin. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei $\swarrow$ iv. Inj. von 50 mg Ciba 34647-Ba.

Heyden 218, Heyden 316

Präparat 218 ist chemisch 2-methyl-3 o-tolyl-6aminochinazolinon,

Präparat 316 ist chemisch 2-äthyl-3 o-tolyl-6aminochinazolinon.

Es sind Substanzen, die bei Mäusen, Katzen, Ratten und Hunden zentral muskelrelaxierend wirken. Bei Mäusen bewirkten sie Verringerung der Muskelkraft und Abschwächung der Reflexe. An Katzen konnte eine Hemmung polysynaptischer Spinalreflexe nachgewiesen werden, außerdem konnte die Decerebrierungsstarre vorübergehend aufgehoben werden.

Die Wirkung von Präparat Heyden 218 wurde an 14 Patienten in einer Dosierung von 150 mg (3 Tabletten) untersucht, später noch einmal bei 3 Patienten in höherer Dosierung, 200 und 300 mg, und in 6 Fällen durch intravenöse Injektion von 50 mg. Von Präparat 316 wurde 3 Patienten 25 mg intravenös injiziert.

Nach einer Gabe von 150 mg zeigte sich bei 50% der Patienten eine geringe Abnahme der pathologischen Beugereflexausbreitung. Eine stärkere Hemmung der

Beugesynergien erzielte man durch intravenöse Injektion von 25 mg des Präparates Heyden 316. Die Entladungen nahmen in ihrer Amplitude, Anzahl und Dauer ab. Durch intravenöse Injektion von 50 mg Heyden 218 wurden die Beugesynergien nicht beeinflusst. In den Fällen, wo die Beugesynergien gehemmt waren, war auch der Muskeltonus etwas vermindert und die Klonusbereitschaft gedämpft. Eine Beeinträchtigung der Eigenreflexe scheint nur gering zu sein.

Heyden 218 150 mg

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
38 j. Patientin S. E. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe ++ Beugesynergien +	Beine etwas lockerer. Gehen leichter.	Nach 40 Minuten starke Abnahme der Beugesynergien. Spastischer Hypertonus vermindert
44 j. Patientin A. E. Multiple Sklerose. Spastik +++ Kloni +++ Beugesynergien +++ Eigenreflexe +++	Entspanntes Gefühl. Beine lockerer, Finger beweglicher. Stehen leichter.	Keine Änderung.
61 j. Patientin K. F. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe + Beugesynergien +	Gehen leichter.	Nach einer Stunde leichte Abnahme der Beugesynergien. Tonus vermindert.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
60 j. Patientin L. M. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe ++ Beugesynergien +	Keine Angaben.	Nach 15 Min. deutliche Abnahme der Beugesynergien.
36 j. Patientin H. H. Multiple Sklerose. Spastik + Eigenreflexe ++ Beugesynergien + Spontanbabinski	Nach 20 Min. Hände und Füße beweglicher. Beim Aufstehen "fühlen sich die Beine leichter an".	Nach 20 Min. pathologische Beugereflexausbreitung geringer. Tonus vermindert.
48 j. Patientin S. A. Apoplexie, Hemiparese re. Spastik + Beugesynergien +++	Keine Angaben.	Nach 30 Min. Beugesynergien vermindert.
40 j. Patientin H. B. Multiple Sklerose Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +++	Hände und Arme beweglicher. Gehen leichter.	Verschwinden der spinalen Automatismen. Nach 45 Min. Beugesynergien und Tonus vermindert.
58 j. Patient G. F. Halsmarknekrose nach Röntgenbestrahlung wegen Kehlkopfca. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Nach 30 Minuten Beweglichkeit der Hände besser.	Keine Veränderung.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
59 j. Patient J. J. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe ++ Beugesynergien ++	Keine Besserung.	Eigenreflexerregbarkeit etwas gedämpft.
31 j. Patient N. J. Multiple Sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Kloni +++ Beugesynergien +++	Nach einer Stunde Beine beweglicher, Gehen leichter.	Klonusbereitschaft vermindert.
37 j. Patientin M. A. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Hände etwas lockerer. Gehen leichter.	Keine Veränderung.
56 j. Patientin P. I. Myatrophische Lateral- sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien ++	Fühlt sich gelockert. Gehen leichter.	Tonus vermindert.
66 j. Patientin S. L. Arachnoiditis, Quer- schnittslähmung. Eigenreflexe +++ spinale Automatismen +++	Völliges Verschwinden der spinalen Automatis- men.	Nach 45 Min. Tonus etwas vermindert.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
38 j. Patient B. F. Arteriosklerosis obli- terans. Hemiparese. Spastik ++ Beugesynergien ++ Eigenreflexe ++	Keine Angaben.	Keine Besserung.
	200 mg	
60 j. Patient H. K. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien ++	Nach 35 Min. fühlt sich das Bein ganz schwer an, Gehen leichter.	Nach 40 Min. starke Abnahme der Beugesynergien. Tonus vermindert.
	300 mg	
48 j. Patient K. R. Multiple Sklerose Spastik ++ Beugesynergien +	Fühlt sich sehr ent- spannt.	Nach 1 Stunde und 15 Min. Beuge- synergien stark vermindert, eben- falls Tonusabnahme.
56 j. Patientin P. I. Myatrophische Lateral- sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien ++	Beine lockerer. Gehen sehr unsicher, starkes Zittern.	Stark ataktisch. Klonusbereit- schaft verstärkt. Nach 1 Stunde leichte Abnahme der Beugesyn- ergien.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
50 mg iv.		
64 j. Patientin K. M. Herzvitium, mit 29 Jahren Hemiparese. Spastik + Kloni +++ (unerschöpflich) Beugesynergien ++ Eigenreflexe +	Keine Angaben.	Unverändert.
36 j. Patient K. J. Hemiparese. Spastik ++ Kloni +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Beweglichkeit etwas verbessert.	Klonusdauer etwas verringert.
51 j. Patientin W. M. Apoplexie vor 7 Jahren. Hemispastik + Eigenreflexe ++ Beugesynergien ++	Arm lockerer, Gehen leichter.	Keine Veränderung.
66 j. Patientin S. L. Arachnoiditis, Querschnittslähmung. Spinale Automatismen +++ Eigenreflexe ++	Keine Angaben.	Spinale Automatismen etwas gedämpft. Tonus etwas vermindert.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
36 j. Patientin H. E. Hemiparese kurz vor der Geburt des 4. Kindes. Spastik + Kloni + Eigenreflexe + Beugesynergien ++	Für kurze Zeit Beweg- lichkeit etwas ver- bessert.	Klonusbereitschaft etwas ver- mindert.
	Heyden 316 25 mg iv.	
44 j. Patientin A. E. Multiple Sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Kloni +++ Beugesynergien ++++	Etwas benommen. Gar nicht mehr verkrampft. Besser beweglich.	Beugesynergien stark ver- mindert. Tonus geringer. Etwas ataktisch.
60 j. Patient H. K. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +	Müdigkeit, dann sehr deprimiert. Lockerung und bessere Beweg- lichkeit.	Tonus vermindert. Abnahme der Beugesynergien.
23 j. Patient L. H. Spastische Spinalpara- lyse. Spastik +++ Eigenreflexe +++ Beugesynergien +++ Kloni +++	"Fühlt sich wie be- trunken".	Beugesynergien etwas ver- mindert.

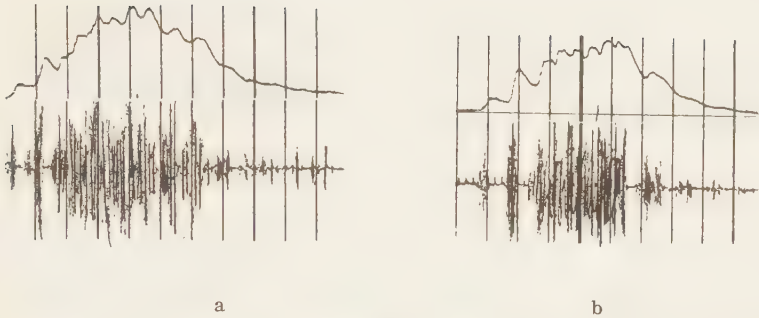


Abb. 13: 38 j. Patient. Hemispastik, Arteriosklerosis obliterans. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant., oben Mittelwert. a ohne Medikation, b 50 Min. nach oraler Gabe von 3 Tabletten Heyden 218 (150 mg).

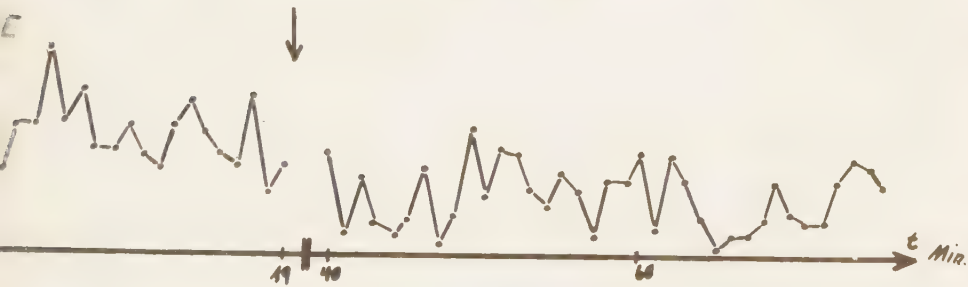


Abb. 14: 36 j. Patientin. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps fem. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimetereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei ∇ Einnahme von 3 Tabletten Heyden 218 (150 mg), danach 20 Min. lang keine Messungen.

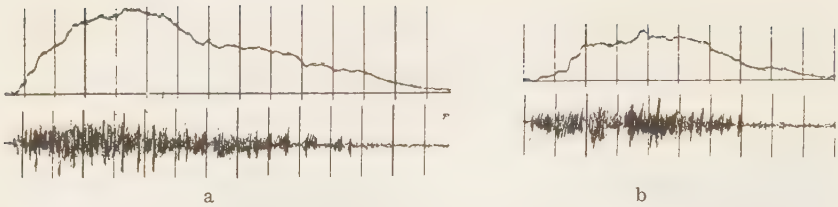


Abb. 15: 56 j. Patientin, Myatrophische Lateralsklerose, Tetraspastik. Beuge-reflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris, oben Mittelwert. a ohne Medikation, b eine Stunde nach oraler Gabe von 6 Tabletten Heyden 218 (300 mg).

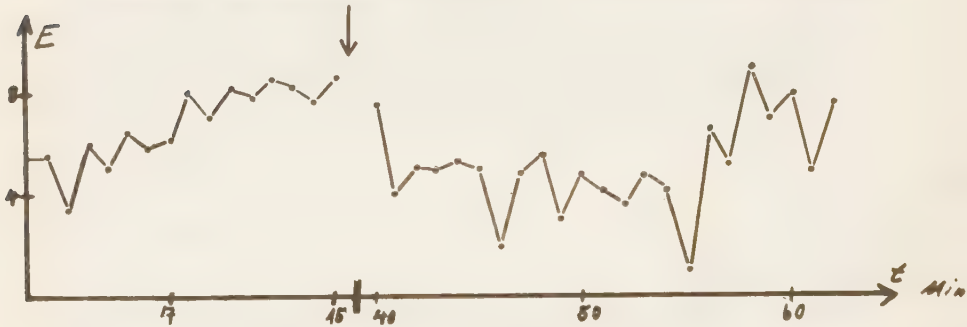


Abb. 16: 56 j. Patientin. Myatrophische Lateralsklerose, Tetraspastik. Beuge-reflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: 60/sek. Bei $\diagdown$ Einnahme von 3 Tabletten Heyden 218 (150 mg), danach 25 Min. lang keine Messungen.

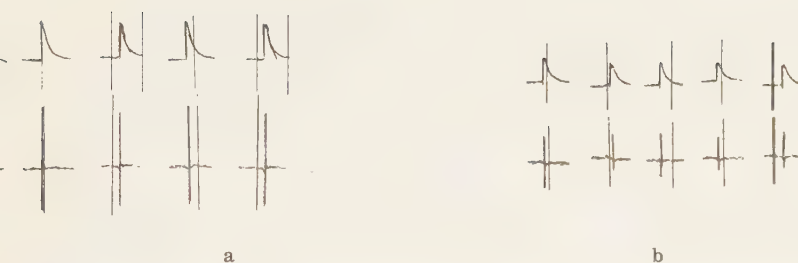


Abb. 17: 59 j. Patient. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Achillessehnenreflex durch konstanten Hammerschlag ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. gastrocnemius. a ohne Medikation, b eine Stunde nach oraler Gabe von 3 Tabletten Heyden 218 (150 mg).

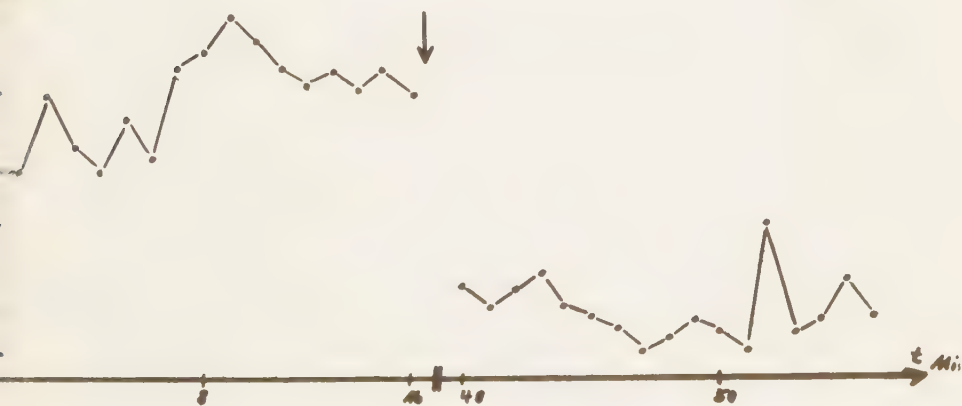


Abb. 18: 56 j. Patientin. Tetraspastik, Myatrophische Lateralsklerose. Beuge-reflex durch Stromreize (Reizimpulsreihe: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei  Einnahme von 6 Tabletten Heyden 218 (300 mg), danach 25 Min. lang keine Messungen.



Abb. 19: 44 j. Patientin. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris, oben Mittelwert. a ohne Medikation, b kurz nach der iv. Injektion von 25 mg Heyden 316.

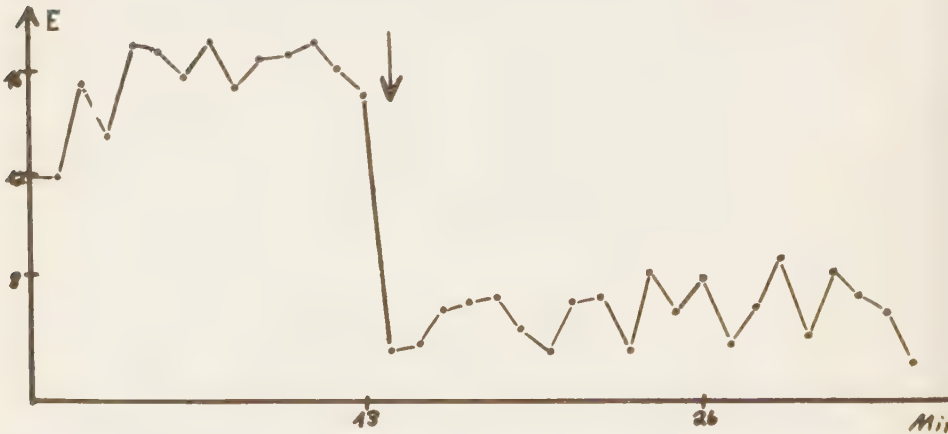


Abb. 20: 44 j. Patientin. Tetraspastik, Multiple Sklerose. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsreihe: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeteereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei $\downarrow$ iv. Injektion von 25 mg Heyden 316.

Kö 339 Boehringer (Centalun)

Kö 339 wird in der Klinik als Sedativum angewendet. Dabei ist festgestellt worden, daß es auch eine Spastizität günstig beeinflussen kann.

Kö 339 1500 mg (3 Tabletten)

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
48 j. Patient K. R. Multiple Sklerose. Spastik ++ Eigenreflexe + Beugesynergien +	Nach einer Stunde Hände etwas lockerer und beweglicher.	Nach einer Stunde geringe Ab- nahme der Beugesynergien, nach 1 3/4 Stunden wieder wie vor der Inj. Tonus gering vermindert.
60 j. Patient H. K. Multiple Sklerose. Spastik + Beugesynergien ++ Eigenreflexe ++	Nach einer Stunde Gehen leichter. Schwin- delgefühl.	Nach 50 Min. geringe Abnahme der pathologischen Reflexaus- breitung, nach 2 Stunden wie- der wie vorher.
56 j. Patientin P. I. Myatrophische Lateral- sklerose. Spastik +++ Eigenreflexe + Beugesynergien +	Fühlt sich viel ent- spannter. Gehen leich- ter.	Tonus vermindert.
66 j. Patientin S. L. Arachnoiditis, Quer- schnittslähmung. Spastik ++ Beugesynergien (auch spontan) +++ Eigenreflexe ++	Keine Angaben.	Keine Veränderung.

Spastizität	subjektive Angaben	Änderung im objektiven Befund
34 j. Patientin L. M. Querschnittslähmung nach Myelitis. Paraspastik +++ Kloni +++ Beugesynergien +	Schwindelgefühl.	Nach 20 Min. deutliche Dämpfung der Beugesynergien. Tonus etwas vermindert.

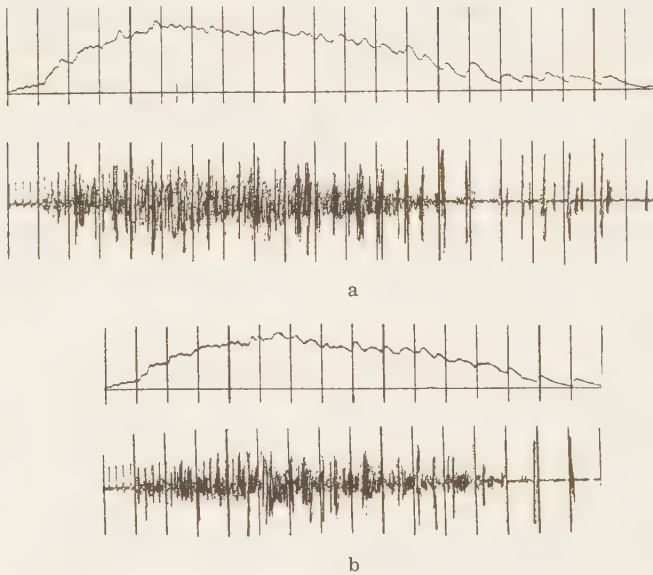


Abb. 21: 34 j. Patientin. Paraspastik, Querschnittslähmung nach Myelitis
Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ab-
leitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant., oben Mittelwert. a ohne
Medikation, b 50 Min. nach Einnahme von 3 Tabletten Kö 339 (1500 mg).

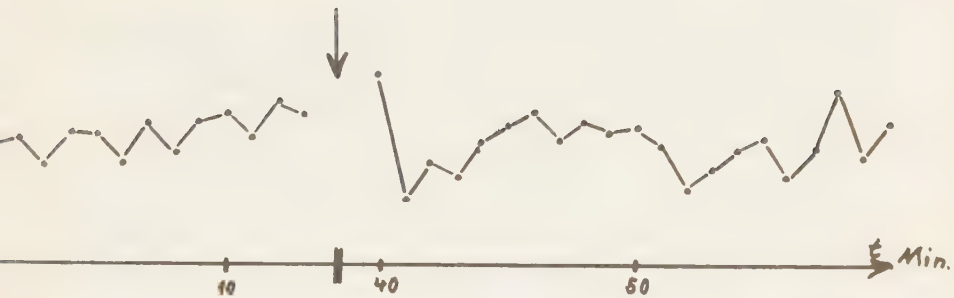


Abb. 22: 66 j. Patientin. Paraspastik, Querschnittslähmung (Arachnoiditis). Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsreihe: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. quadriceps femoris. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimeter-einheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei ↙ Einnahme von 3 Tabletten Kö 339 (1500 mg), danach 25 Min. keine Messungen.

Valium

In einem Fall von spastischer Spinalparalyse, bei dem keines der oben erwähnten Medikamente eine Besserung gebracht hatte, wurde ein Versuch mit Valium (10 mg intravenös) gemacht. Die Beugesynergien wurden stark gehemmt, die Entladungen nahmen in ihrer Amplitude, Frequenz und Dauer stark ab. Auch der Muskeltonus und die Klonusdauer waren deutlich vermindert. Subjektiv gab der Patient ein Gefühl der Entspannung und besseren Beweglichkeit an.

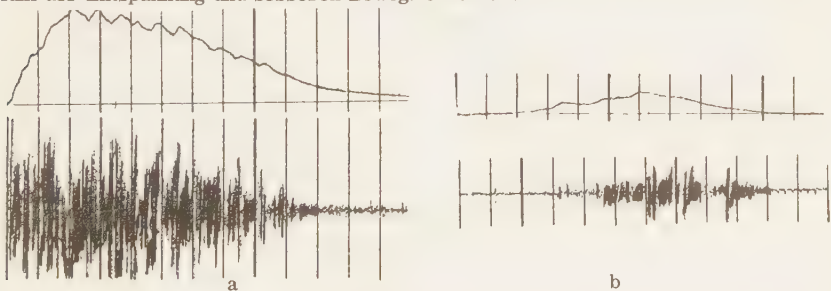


Abb. 23: 23 j. Patient. Spastische Spinalparalyse. Beugereflex durch iterative Stromreize am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität

im m. tibialis ant., oben Mittelwert. a ohne Medikation, b kurz nach der iv. Inj. von 10 mg Valium.

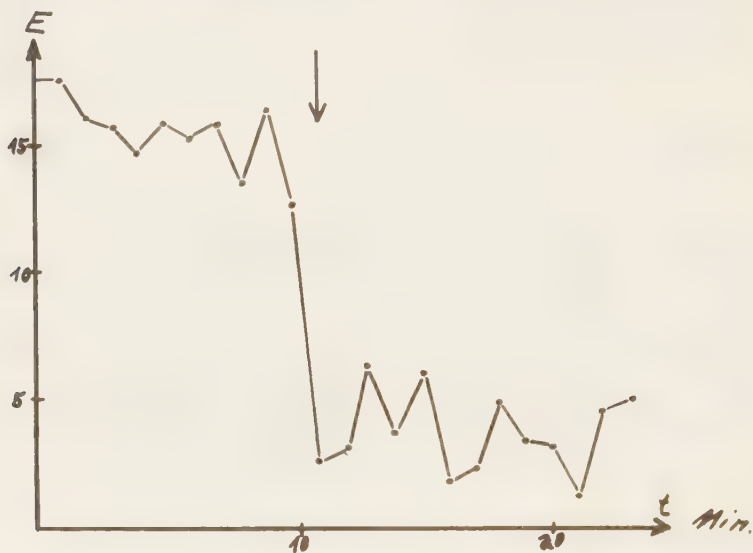


Abb. 24: 23 j. Patient. Spastische Spinalparalyse. Beugereflex durch Stromreize (Reizimpulsserie: Frequenz 20/sek.) am lateralen Fußrand ausgelöst. Ableitung der elektrischen Aktivität im m. tibialis ant. Fläche des Mittelwertes planimetrisch ausgemessen. E = Planimetereinheiten. Reizfolge: alle 60 Sek. Bei ∇ iv. Injektion von 10 mg Valium.

3. Diskussion

Da die "Entfesselung" das γ -Systems als eine der Hauptursachen der Spastik angesehen wird, müßte man vermuten, daß das γ -Fasersystem ein idealer Angriffspunkt für die Therapie bietet. Diese Vermutung wird durch Präparat Ciba 28 882, das nach den Ergebnissen im Tierexperiment eine spezifische Wirkung auf das γ -Fasersystem besitzen soll, bestätigt. Die Untersuchungen waren außerordentlich eindrucksvoll, durch Injektion von nur 0,5 mg dieser Substanz konnte man eine starke Abnahme der Spastik, in manchen Fällen sogar eine völlige Aufhebung, erzielen. Leider ist diese Substanz aber nicht frei von Nebenwirkungen, von denen aber nur die blutdrucksenkende Wirkung ins Gewicht fällt. Es erfüllt aber noch in einer anderen Hinsicht nicht die Anforderungen, die an ein ideales Muskelrelaxans gestellt werden: Die spasmolytische Wirkung hält nur sehr kurze Zeit an. Deshalb kommt es für eine Dauertherapie der Spastik nicht in Frage. Aber dennoch sind die Resultate von Präparat Ciba 28 882 insofern sehr ermutigend, weil uns durch diese Substanz ein Weg gezeigt wird für die Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten.

Den Präparaten Ciba 34647 und Kö 339 scheint für die Therapie der Spastik keine große Bedeutung zuzukommen, denn es war nur in wenigen Fällen eine spasmolytische Wirkung festzustellen. Auch die Wirksamkeit des Präparates Heyden 218, ein zentrales Muskelrelaxans, war nicht der von Ciba 28882 vergleichbar. Mit 200 mg der Substanz war keine so deutliche Abnahme der Spastizität zu erzielen wie durch 0,5 mg Ciba 28882. Weiterhin sprachen nur 50% der Patienten auf das Präparat an. Im Gegensatz zu Ciba 28882-Ba hielt die Wirkung aber wesentlich länger an und es traten auch kaum Nebenwirkungen auf. Präparat Heyden 218 scheint deshalb für eine Dauertherapie der Spastik geeignet zu sein. Eine gute spasmolytische Wirkung zeigte Präparat Heyden 316. Leider konnten die Untersuchungen nicht fortgesetzt werden, denn das Präparat wurde von der Firma Heyden zurückgezogen, da man im Elektro-Enzephalogramm das Auftreten von Krampfpotentialen beobachtet hatte.

Obwohl versucht worden ist, unter konstanten Versuchsbedingungen zu arbeiten, bleiben natürlich noch einige Fehlerquellen, die aber nicht stark ins Gewicht fallen dürften. Hier steht an erster Stelle die Versuchsdauer von 1 1/2 Stunden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß, durch das lange Liegen, gegen Ende des Versuches die bahnnenden Einflüsse aus der Peripherie vermehrt sind. Hinzu kommen vielleicht auch noch stärkere vegetative Afferenzen aus Blase und Darm. Deshalb wurde versucht, die Versuchsdauer nie 1 1/2 Stunden überschreiten zu lassen, um diese Fehlerquelle möglichst gering zu halten.

Eine bedeutende Rolle spielt auch die Aufmerksamkeit des Patienten, die im Laufe des Versuches natürlich nicht immer gleich sein kann. Es ist zwar versucht worden, jede Ablenkung fern zu halten, dafür veränderte sich die Aufmerksamkeit aber durch die zunehmende Müdigkeit.

Einer Änderung des Hautwiderstandes an den Elektroden, wie dies z. B. durch Schwitzen möglich wäre, wurde dadurch entgegengewirkt, daß der Widerstand alle 10 Minuten gemessen und nötigenfalls korrigiert wurde. Dennoch sind natürlich geringe Schwankungen nicht auszuschließen.

Bei der Verabfolgung eines Medikamentes in Tablettenform, wie beim Präparat Heyden 218, bereitet die unbekannte Resorptionszeit der Beurteilung der Wirkung Schwierigkeiten. Man muß also mit der Möglichkeit rechnen, daß in einigen Fällen, bei denen keinerlei Wirkung festzustellen war, das Medikament nur noch nicht resorbiert war.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Übersicht über die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Regulation des Muskeltonus werden die Mechanismen erörtert, die bei der Spastizität entgleist sein können. Anschließend werden die Möglichkeiten einer medikamentösen Beeinflussung der Spastizität und die wichtigsten bis heute verfügbaren Muskelrelaxantien und deren Angriffspunkte besprochen. Nach einer kurzen Beschreibung der Methodik werden die Wirkungen der untersuchten Medikamente diskutiert. Präparat Ciba 28 882, eine Substanz mit spezifischer Wirkung auf das γ -Fasersystem, wurde an 13 Spastikern verschiedenster Genese untersucht. Im Vordergrund stand die Wirkung auf die pathologisch gesteigerte Reflexausbreitung bzw. die Beugesynergien. Im EMG zeigte sich eine starke Abnahme der Beugereflexausbreitung, die Entladungen waren in ihrer Amplitude, ihrer Anzahl und ihrer Dauer verringert. Weiterhin konnte die spastische Tonusvermehrung erheblich vermindert werden, der spastisch-ataktische Gang wurde dadurch gebessert. Die Klonusbereitschaft war herabgesetzt, das subjektive Spannungsgefühl der Patienten war entscheidend gebessert. In einigen Fällen konnte ein starker Blutdruckabfall registriert werden. Präparat Ciba 34647-Ba "Gaba" soll intraspinal im Schaltzellenapparat angreifen; es wurde an 6 Spastikern untersucht. Elektromyographisch zeigte sich nur in einem Fall eine Verminderung der Beugesynergien. Dagegen konnte in den meisten Fällen eine leichte Abnahme der spastischen Tonusvermehrung und der Klonusbereitschaft festgestellt werden. Die Präparate Heyden 218 und 316 sind zentrale Muskelrelaxantien. 6 Spastikern wurde 50 mg des Präparates Heyden 218 intravenös injiziert, die pathologische Beugereflexausbreitung blieb unbeeinflusst. 14 Spastikern verschiedenster Genese wurden 150 mg der Substanz oral gegeben. Nur in 50% der Fälle konnte elektromyographisch eine leichte Abnahme der Beugereflexausbreitung, das heißt eine Verminderung in Amplitude, Anzahl und Dauer der Entladungen, nachgewiesen werden. sowie eine leichte Dämpfung der Muskelhypertonie und der Klonusbereitschaft. Erst in höherer

Dosierung (200 und 300 mg) oder nach intravenöser Injektion von 25 mg des Präparates Heyden 316 war die muskelrelaxierende Wirkung der des Präparates Ciba 28 882 vergleichbar. Die Wirkung hielt länger an, die Nebenwirkungen waren geringer. Präparat Kö 339, ebenfalls ein zentrales Muskelrelaxans, wurde an 5 Spastikern untersucht. Bei 3 Patienten konnte eine geringe, kurzdauernde Abnahme der Beugesynergien im EMG nachgewiesen werden, ebenso eine leichte Tonusverminderung. Abschließend wird von einem Versuch mit Valium bei einem Patienten mit schwerer spastischer Spinalparalyse berichtet, bei dem keines der oben erwähnten Präparate eine Besserung gebracht hatte. Die Spastizität konnte durch Valium für kurze Zeit praktisch zum Verschwinden gebracht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Andrew, B. L., and E. Dodt Acta physiol. scand. 28, 287 (1953)
Deployment of sensory nerve endings at
knee joint of cat.
- Bennet, A. E. Am. J. M. Sc. 202, 102 (1941)
Clinical investigations with curare in organic
neurologic disorders.
- Berger, F. M. Brit. J. Pharmacol. 2, 241 (1947)
Mode of action of myanesin.
- Bodechtel, G. Verh. Dtsch. Orthop. Ges., 44. Kongr., Nürn-
berg 1956
Die zentralen Störungen der Motorik.
- Boyd, I. A. J. Physiol. 140, 14-15 p (1960)
The innervation of mammalian neuromuscular
spindles.
- Boyd, I. A. J. Physiol. 153, 23-24 p (1960)
The diameter and distribution of the nuclear
bag and nuclear chain muscle fibres in the
muscle spindles of the cat.
- Boyd, I. A. J. Physiol. 159, 7-9 p (1961)
The motor innervation of mammalian muscle
spindles.

- Brodal, A., O. Pompeiano
und E. Wallberg W.R. Henderson Trust Lecture. Oliver
Boy, Edinburg (1962)
The vestibular nuclei and their connections.
Anatomy and functional correlations.
- Burmann, M.S. Arch. Neurol. and Psychiat. 41, 307 (1939)
Therapeutic use of curare and erythroidine
hydrochloride for spastic and dystonic states.
- Cannon, W.B. and H. Haimovici Am. J. Physiol. 126, 731-740 (1939)
The sensitization of motoneurons by "denervation".
- Cohen, L.A. and M.L. Cohen Am. J. Physiol. 184, 433-437 (1956)
Arthrokinetic reflex of knee.
- Eccles, J.C., R.M. Eccles
and A. Lundberg Nature, London 179, 866-868 (1957 a)
Durations of afterhyperpolarisation of motoneu-
rons supplying fast and slow muscles.
- Eldred, E., R. Granit and
P.A. Merton J. Physiol. (Lond.) 122, 498-523 (1953)
Supraspinal control of the muscle spindles
and its significance.
- Förster, O. Z. ges. Neurol. Psychiat. 73, 1 (1921)
Hdb. der normalen und pathologischen Physio-
logie, Bd. 10, Springer, Berlin (1927)
Schlaaffe und spastische Lähmungen.
- Granit, R. and
B.R. Kaada Acta. physiol. scand. 27, 130-160 (1952)
Influence of stimulation of central nervous
structures on muscle spindles in cat.

- Hagbarth, K.E. and
E. Kugelberg
Brain 81, III, 305-318 (1958)
Plasticity of the human abdominal skin reflex.
- Henatsch, H.D. und
D.H. Ingvar
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 195, 77-93 (1956)
Chlorpromazin und Spastizität. Eine experimentelle elektrophysiologische Untersuchung.
- Hoffmann, P.
Ergebn. Physiol. 36, 15 (1934)
Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe.
- Hunt, C.C.
J. Physiol. 115, 456-469 (1951)
The reflex activity of mammalian small-nerve fibres.
- Jansen, J.K.S. and
P.B.C. Matthews
J. Physiol. 161, 357-378 (1962 a)
The central control of the dynamic response of muscle spindle receptors.
- Jansen, J.K.S. and
P.B.C. Matthews
Acta physiol. scand. 55, 376-386 (1962 b)
The effects of fusimotor activity on the static responsiveness of primary and secondary endings of the muscle spindles in the decerebrate cat.
- Kuffler, S.W.,
C.C. Hunt and
J. P. Quilliam
J. Neurophysiol. 14, 29-54 (1951)
Function of medullated small nerve fibres in mammalian ventral roots. Efferent muscle spindle innervation.

- Kugelberg, E.,
K. E. Hagbarth
Brain 81, III, 290-304 (1958)
Spinal mechanism of the abdominal and
erector spinae skin reflexes.
- Kugelberg, E.
Eklund, K. and
Grimby, L.
Brain 83, III, pp 394-410 (1960)
An electromyographic study of the nociceptive
reflexes of the lower limb. Mechanism of the
plantar response.
- Leksell, L.
Acta physiol. scand. 10. Suppl. 31, 10, 1-85
(1945)
The action potential and excitatory effects of the
small ventral root fibres to skeletal muscle.
- Lloyd, D. P. C.
J. gen. Physiol. 33, 147-170 (1949)
Post-tetanic-potential of response in mono-
synaptic reflex pathways of the spinal cord.
- Lund, M. et
Langkilde, M.
Arch. suisses de neurol., neurochir. et de
psychiat. 87, 241 (1960)
Spasticité et spasmes de la sclerose en plaques,
traité avec la librium.
- Magoun, H. W.,
and R. Rhines
pp 59 Springfield III. : Thomas 1947
Spasticity. The stretch reflex and extra-
pyramidal systems.
- Mc Couch, G. P.,
G. M. Austin,
C. N. Liu and C. Y. Liu
J. Neurophysiol. 21, 205-216 (1958)
Sprouting as a cause of spasticity.

- Pollock, L. J.
and L. Davis
Am. J. Physiol. 98, 47-49 (1931)
Studies in decerebration VI. The effect of
deafferentation upon decerebrate rigidity.
- Pompeiano, O.
and A. Brodal
Arch. ital. Biol. 95, 166-195 (1957 a)
Vestibulospinal fibres in the cat. An experimen-
tal, anatomical study with comments on the
descending medial longitudinal fasciculus.
- Pompeiano, O.
and A. Brodal
J. Com. Neurol. 108, 225-252 (1957 b)
Experimental demonstration of a somatotopical
origin of rubrospinal fibres in the cat.
- Rushworth, G.
J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat. 23,
99-118 (1960)
Spasticity and rigidity: An experimental study
and review.
- Sherrington, C.S.
J. Physiol. 22, 319-326 (1898)
Decerebrate rigidity and reflex coordination of
movements.
- Skoglund, C.R.
J. Hyde and
E. Kugelberg
Acta physiol. scand. 29, 483-502 (1953)
Comparative studies of central and peripheral
activation of motoneurones.
- Struppler, A.
Münchn. med. Wschr. 99, 1752-1754 (1957)
Pseudo-Babinski bei peripherer Nervenläsion.
- Struppler, A.
Dtsch. med. Wochenschrift, 82, 653-656 (1957)
Das Tonusproblem im Licht der neueren Forschung.

Struppler, A.

"Der Nervenarzt", 31, 8 369-372 (1960)

Neue Ausblicke in der konservativen Therapie
der Spastik.

West, R.

Proc. Soc. Med. 25, 1107 (1932)

Curare in man.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. A. Struppler für die
Anregung zu diesem Thema und die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1939 wurde ich, Maria Clausen, als Tochter des Landwirts Claus Clausen und seiner Ehefrau Maria, geb. Christiansen, in Flensburg geboren.

Meine Volksschulzeit verbrachte ich in Esgrusschauby, Kreis Flensburg, und besuchte dann das Neusprachlich-Math. Naturwissenschaftliche Gymnasium in Kappeln-Schlei, wo ich 1959 mein Abitur bestand.

Nach einem Haushaltsjahr auf dem elterlichen Hofe in Esgrusschauby begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort legte ich nach dem Sommersemester 1961 das Vorphysikum und nach dem Wintersemester 1962/63 das Physikum ab. Danach studierte ich 6 Semester in München und bestand am 22. Juni 1966 das Staatsexamen.

